



I PER [CORSI] AME



Roma,
9-11 novembre 2012

1° Corso nazionale di aggiornamento AME

PerCorso Ipertensione e complicanze vascolari nel diabete 2

- Anti-aggreganti e anti-coagulanti nel diabetico:
quando e come

- **Take home messages**

Alberto Blatto

SC Endocrinologia e Malattie Metaboliche
Ospedale Maria Vittoria - Torino

Diabete e rischio CV aumentato

Rischio di mortalità cardiaca:
20% dopo 7 anni di malattia

Rischio di IMA ↑ 16%
per ogni aumento di
1% A1c

Rischio raddoppiato
per qualsiasi malattia
vascolare

Rischio di CVD raddoppiato/
triplicato nei maschi con diabete;
triplicato/quintuplicato nelle
donne

Mortalità CV ↑ 20% per ogni
aumento di 1% A1c

Primary and secondary prevention of cardiovascular disease in diabetes with aspirin

Oliver Schnell¹, Michael Erbach² and Michael Hummel¹

Diabetes and Vascular Disease Research published online 16 April 2012
DOI: 10.1177/1479164112441486

- Meccanismo di azione dell' aspirina
- Alte e basse dosi di aspirina (100-325 mg/die)
- Diminuita risposta alla somministrazione di aspirina (5-57% dei pz diabetici)*; resistenza anche a clopidogrel?

* Sanderson S et Al
Narrative review: aspirin resistance and its clinical implication
Ann Intern Med 2005; 142:370-380

- Coccheri S.
Antiplatelet therapy: controversial aspects
Thromb Res, 129 (3), 225-229, marzo 2012

PRINCIPALI FATTORI DI RESISTENZA ALL'ASPIRINA (High on Treatment Platelet Reactivity: HTPR)

- - bassa compliance
 - interferenza con altri farmaci (specie anti-infiammatori non steroidei)
 - diabete e correlati fenomeni di glicazione
 - elevato turnover piastrinico
 - polimorfismo genetico (C50T) del gene COX 1
 - polimorfismo genetico citocromo P450

Nuove speranze non solo da clopidogrel, ma soprattutto da prasugrel, ticagrelor e vorapaxar.

Ma per l' autore anche per aspirina in prevenzione primaria... "the game is not over"

ASPIRINA IN PREVENZIONE PRIMARIA

Table 1. Important studies on primary prevention with aspirin being discussed in this paper.

Acronym	Trial	RR (aspirin vs. control)
FDS	Fremantle Diabetes Study ⁵⁷	0.50 (CVM)
PHS	Physician's Health Study ⁵⁸	0.40 [0.20–0.79] (MI)
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study ⁵⁹	0.90 [0.78–1.04] (MCVE)
PPP	Primary Prevention Project ⁶⁰	0.90 [0.50–1.62] (MCVE)
WHS	Women's Health Study ⁶¹	0.90 [0.63–1.29] (MCVE)
POPADAD	Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes ⁶²	0.97 [0.76–1.24] (MCVE)
JPAD	Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes ⁶³	0.80 [0.59–1.09] (MCVE)
HOT	Hypertension Optimal Treatment ⁶⁴	0.87 [0.59–1.26] (MCVE)

RR: relative risk, CVM: CV mortality, MI: myocardial infarction, MCVE: major CV events.

Primary and secondary prevention of cardiovascular disease in diabetes with aspirin

Diabetes and Vascular Disease Research published online 16 April 2012
DOI: 10.1177/1479164112441486

ASPIRINA IN PREVENZIONE PRIMARIA

Table 2. Studies included in the six more recent meta-analyses.

	1	2	3	4	5	6
	De Berardis et al. ⁷¹	Zhang et al. ⁷²	Baigent et al. ⁷³	Calvin et al. ⁷⁴	Butalia et al. ⁷⁵	Pignone et al. ⁷⁶
PHS ⁵⁸	x	x	x	x	x	x
ETDRS ⁵⁹	x	x		x	x	x
PPP ⁶⁰	x	x	x	x	x	x
WHS ⁶¹	x	x	x	x	x	x
POPADAD ⁶²	x	x		x	x	x
JPAD ⁶³	x	x		x	x	x
HOT ⁶⁴		x	x	x	x	x
APLASA ⁷⁷				x		
TPT ⁷⁸			x			x
BMD ⁷⁹			x			x

PHS: Physician's Health Study, ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study, PPP: Primary Prevention Project, WHS: Women's Health Study, POPADAD: Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes, JPAD: Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes, HOT: Hypertension Optimal Treatment, APLASA: Antiphospholipid Antibody Acetylsalicylic Acid, TPT: Thrombosis Prevention Trial, BMD: British male doctors.

Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People With Diabetes

A position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation

MICHAEL PIGNONE, MD, MPH, FACP^{1*}
MARK J. ALBERTS, MD²
JOHN A. COLWELL, MD, PHD, MACP³
MARY CUSHMAN, MD, MSC⁴
SILVIO E. INZUCCHI, MD⁵

DEBABRATA MUKHERJEE, MD, MS, FACC⁶
ROBERT S. ROSENSON, MD, FACC, FAHA, FACP⁷
CRAIG D. WILLIAMS, PHARM D, FNLA⁸
PETER W. WILSON, MD⁹
M. SUE KIRKMAN, MD¹⁰

DIABETES CARE, VOLUME 33, NUMBER 6, JUNE 2010

□ L'effetto dell'aspirina in prevenzione primaria vs eventi CV in adulti con diabete è attualmente non chiaro.... aspirina riduce modestamente il rischio di eventi CV



raccomandazioni

- basse dosi di aspirina (75-162 mg/die) in p.p. sono ragionevoli in pazienti adulti (uomini > 50 anni; donne > 60 anni) con rischio CV > 10% a 10 anni, che non abbiano aumentato rischio di sanguinamento; FRCV considerati (almeno 1 presente): fumo, ipertensione, dislipidemia, familiarità per CVD e microalbuminuria **classe IIa; livello di evidenza B**
- non consigliabile aspirina in p.p. in diabetici (uomini < 50 anni e donne < 60 anni) a basso rischio CV, < 5% a 10 anni e senza FRCV **classe IIIa; livello di evidenza B**
- utilizzo da considerare (in attesa di ulteriori studi) in diabetici a medio rischio CV **classe IIb; livello di evidenza C**

Standards of Medical Care in Diabetes—2012

DIABETES CARE, VOLUME 35, SUPPLEMENT 1, JANUARY 2012

raccomandazioni

- basse dosi di aspirina (75-162 mg/die) in p.p. sono ragionevoli in pazienti adulti (uomini > 50 anni; donne > 60 anni) con rischio CV > 10% a 10 anni; FRCV considerati (almeno 1 presente): fumo, ipertensione, dislipidemia, familiarità per CVD e microalbuminuria; **livello di evidenza C** (2010 B)
- non consigliabile aspirina in p.p. in diabetici (uomini < 50 anni e donne < 60 anni) a basso rischio CV, < 5% a 10 anni e senza FRCV, poiché i rischi di sanguinamento superano i benefici; **livello di evidenza C** (2010 B)
- utilizzo da considerare (in attesa di ulteriori studi) in diabetici a medio rischio CV; **livello di evidenza E** (2010 C)

ASPIRINA IN PREVENZIONE PRIMARIA



Roma,
9-11 novembre 2012

■ AHA, ACCF, ADA

■ raccomandazioni

- Controindicazione all' uso di aspirina in pazienti < 21 anni per rischio associato di s. di Reye (nausea, vomito, sintomi neurologici come perdita di memoria, disorientamento ST e torpore, disturbi epatici; spesso concomitante a malattie infettive dell' infanzia/giovinezza, quali la varicella)

STANDARD DI CURA AMD-SID 2009-2010

raccomandazioni

La terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico è indicata nei diabetici di età superiore a 40 anni e con almeno un fattore di rischio cardiovascolare (ipertensione, fumo di sigaretta, dislipidemia, familiarità per eventi cardiovascolari, microalbuminuria). **(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)**

In presenza di sanguinamento gastrointestinale recente, ipertensione arteriosa non controllata, malattie epatiche in fase attiva, allergia al farmaco, il trattamento con aspirina non è indicato. **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**

In alternativa all'acido acetilsalicilico, nei soggetti intolleranti o resistenti può essere preso in considerazione l'utilizzo del clopidogrel oppure, in seconda scelta, della ticlopidina. **(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)**



STANDARD DI CURA AMD-SID 2009-2010

raccomandazioni

- La terapia antiaggregante non è raccomandata nei diabetici di età inferiore a 30 anni, data la carenza di trial randomizzati controllati che abbiano evidenziato un beneficio del trattamento superiore ai suoi effetti collaterali. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

ASPIRINA IN PREVENZIONE PRIMARIA



Ongoing studies

ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) is an ongoing trial involving 15,000 diabetic patients, which analyses whether low-dose, EC aspirin (with or without omega-3 fatty acids) is able to reduce the risk of CVD events. In the study, diabetic patients without peripheral artery disease are included. ASCEND and other ongoing studies such as ACCEPT-D (Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes) or ASPREE (ASPirin in Reducing Events in the Elderly) will create further evidence.⁶⁹

□
polypill??

Primary and secondary prevention of cardiovascular disease in diabetes with aspirin

2012

Table 3. Secondary prevention of CV events with aspirin, meta-analysis, Antiplatelet Trialists' Collaboration.⁷⁰

Category of trial	No. (%) of vascular events	% Odds reduction
Acute myocardial infarction	10.4 vs 14.2%	30
Previous myocardial infarction	13.5 vs 17.0%	25
Acute stroke	8.2 vs 9.1%	11
Previous stroke or transient ischemic attack	17.8 vs 21.4%	22
Other high risk	8.0 vs 10.2%	26
Subtotal – all except acute stroke	11.7 vs 14.8%	25

ATC metanalisi: pubblicata nel 2002; 287 studi con 212.000 pz ad alto rischio CV;
 Terapia antiaggregante ↓ incidenza di eventi del **23%**
 Efficacia del basso dosaggio (75-150 mg/die) identica a dosaggi più alti.

ATC. Collaborative metanalysis of randomised trial of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients
 BMJ 2002; 324: 71-86

Standards of Medical Care in Diabetes—2012

DIABETES CARE, VOLUME 35, SUPPLEMENT 1, JANUARY 2012

raccomandazioni

- usare aspirina (75-162 mg/die) in p.s. nei pazienti con diabete affetti da CVD; **livello di evidenza A**
- in pazienti con diabete e CVD, se documentata allergia ad aspirina, può essere utilizzato clopidogrel; **livello di evidenza B**
- è ragionevole una terapia combinata ASA (75-162 mg/die) + clopidogrel (75 mg/die) per un anno nei pazienti con SCA; **livello di evidenza B**

STANDARD DI CURA AMD-SID 2009-2010

raccomandazioni

La terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico (75-162 mg/die) è indicata nei diabetici con pregresso evento cardiovascolare, cerebrovascolare o con arteriopatia obliterante periferica. **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**

L'associazione acido acetilsalicilico + clopidogrel è indicata fino a un anno dopo la diagnosi di sindrome coronarica acuta. **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)**

ASPIRINA vs CLOPIDOGREL



Roma,
9-11 novembre 2012

Am J Cardiol, 2002; 90: 625-628

Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus.

[Bhatt DL](#), [Marso SP](#), [Hirsch AT](#), [Ringleb PA](#), [Hacke W](#), [Topol EJ](#).

Analisi post-hoc: sottogruppo di diabetici (3866) → più bassa incidenza di stroke ischemico, IMA, morte vascolare e re-ospedalizzazione per ischemia o sanguinamento nei pazienti in trattamento con:
clopidogrel (75 mg/die) vs ASA 325 mg/die (15.6% vs 17.7%); $p = 0.042$

Clpidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events

Table 4. Composite and Individual Primary and Secondary End Points.

End Point	Clopidogrel plus Aspirin (N=7802) <i>no. (%)</i>	Placebo plus Aspirin (N= 7801) <i>no. (%)</i>	Relative Risk (95% CI)*	P Value
Efficacy end points				
Primary efficacy end point	534 (6.8)	573 (7.3)	0.93 (0.83–1.05)	0.22
Death from any cause	371 (4.8)	374 (4.8)	0.99 (0.86–1.14)	0.90
Death from cardiovascular causes	238 (3.1)	229 (2.9)	1.04 (0.87–1.25)	0.68
Myocardial infarction (nonfatal)	146 (1.9)	155 (2.0)	0.94 (0.75–1.18)	0.59
Ischemic stroke (nonfatal)	132 (1.7)	163 (2.1)	0.81 (0.64–1.02)	0.07
Stroke (nonfatal)	150 (1.9)	189 (2.4)	0.79 (0.64–0.98)	0.03
Secondary efficacy end point†	1301 (16.7)	1395 (17.9)	0.92 (0.86–0.995)	0.04
Hospitalization for unstable angina, transient ischemic attack, or revascularization	866 (11.1)	957 (12.3)	0.90 (0.82–0.98)	0.02
Safety end points				
Severe bleeding	130 (1.7)	104 (1.3)	1.25 (0.97–1.61)	0.09
Fatal bleeding	26 (0.3)	17 (0.2)	1.53 (0.83–2.82)	0.17
Primary intracranial hemorrhage	26 (0.3)	27 (0.3)	0.96 (0.56–1.65)	0.89
Moderate bleeding	164 (2.1)	101 (1.3)	1.62 (1.27–2.08)	<0.001

* CI denotes confidence interval.

† The secondary efficacy end point was the first occurrence of myocardial infarction, stroke, death from cardiovascular causes, or hospitalization for unstable angina, a transient ischemic attack, or a revascularization procedure (coronary, cerebral, or peripheral).

Deepak L. Bhatt,

ASPIRINA vs CLOPIDOGREL



In summary, the combination of clopidogrel plus aspirin was not significantly more effective than aspirin alone in reducing the rate of myocardial infarction, stroke, or death from cardiovascular causes among patients with stable cardiovascular disease or multiple cardiovascular risk factors. Furthermore, the risk of moderate-to-severe bleeding was increased.

La terapia anticoagulante orale: stato dell'arte ed esperienze personali

Roberto Facchinetti

Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche ed Ematologiche, Ospedale Civile Maggiore, Azienda Ospedaliera di Verona,
Centro 186 della Federazione dei Centri per la Diagnosi della Trombosi e la Sorveglianza delle Terapie Antitrombotiche (FCSA)

biochimica clinica, 2008, vol. 32, n. 1

Indicazioni alla TAO

- protesi valvolari cardiache
- malattie valvolari cardiache con FA e/o anamnesi positiva per embolia
- fibrillazione atriale
- flutter atriale
- IMA (Q anteriore esteso, grave insufficienza cardiaca, trombosi murale, storia di embolismo polmonare/sistemico, FA)
- cardiomiopatia dilatativa con FA e/o fenomeni tromboembolici
- prevenzione del tromboembolismo venoso post-operatorio
- trattamento del tromboembolismo venoso e prevenzione delle recidive
- sindrome da anticorpi antifosfolipidi

American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy

Jack Hirsh, MD, FRCP(C), FRACP, FRSC, DSc; Valentin Fuster, MD, PhD;
Jack Ansell, MD; Jonathan L. Halperin, MD

(*Circulation*. 2003;107:1692-1711.)

PREVENZIONE PRIMARIA DI EVENTI ISCHEMICI CORONARICI

- Trombosys Prevention Trial (1997): confrontati warfarin (target INR 1.3-1.8) vs aspirina (75 mg/die) e warfarin + aspirina
Outcome: IMA (morte coronarica o IMA non fatale)
Risultati:
 - in PP “low intensity” warfarin è efficace nella prevenzione;
 - la combinazione l.i.w. + asa è più efficace delle singole molecole ma maggiore rischio di sanguinamento;
 - warfarin poco scelto per sanguinamento e monitoraggio INR
- Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) (1998): la combinazione l.i.w. + asa non risulta efficace

TERAPIA ANTICOAGULANTE

INFARTO MIOCARDICO ACUTO: trattamento a lungo termine

- “High intensity” warfarin (INR 3-4) è più efficace di aspirina ma è associato a maggiore sanguinamento
- La combinazione di “moderate intensity” warfarin (INR 2-3) + asa è più efficace di asa ma è associato a maggiore rischio di sanguinamento
- La combinazione m.i.w. + asa è efficace come h.i.w. ed è associata ad un eguale rischio di sanguinamento
- I trials non hanno controllato efficacia di m.i.w. sola; non si può dimostrare che m.i.w. sia più efficace di asa
- Non vi è nessuna evidenza che l.i.w. (INR < 2) + asa sia più efficace di sola asa, a parte il maggiore rischio di sanguinamento

restano i problemi di stretto monitoraggio INR con warfarin, specie per h.i.w. (e m.i.w.)



Tano Festa • Senza titolo ("Sancho con tre mulini") • acrylic on canvas • 1986 • 100 x 120